Medical Library

Ueber die

Wirkung des Cantharidins auf die Nieren.

Inaugural-Dissertation

der medicinischen Facultät von Bern vorgelegt

von

Ida Eliaschoff
aus Mohileff.

Von der Facultät zum Druck genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Langhans.
13. Juli 1883. Prof. **Lichtheim**, Dekan.

Berlin.
1883.

Genaue mikroskopische Untersuchungen der experimentell erzeugten Cantharidennephritis liegen nicht in grosser Zahl vor, die ersten dieser Art hat Schachowa angestellt, dann folgen die von Brovicz, Cornil und Dunin. Schachowa[1]) hat mehreren Hunden gepulverte Canthariden in Kapseln eingeschlossen durch den Mund eingeführt und dieses oft mehrere Wochen hindurch fast täglich wiederholt. Sie fand dabei Veränderungen nur am Epithel der Harnkanälchen. Glomeruli, Blutgefässe und Stroma waren immer normal. Von den Harnkanälchen selbst waren nur ganz bestimmte Abschnitte betheiligt, und zwar hauptsächlich die gewundenen, von diesen in erster Linie wiederum diejenigen Theile, welche in den Markstrahlen sich finden und direct in die absteigenden Schenkel der Schleifen übergehen (die sogenannten spiraligen Kanälchen von Schachowa); erst bei höheren Graden liessen sich Veränderungen auch in den weiter nach dem Glomerulus zu gelegenen Theilen nachweisen. Die Veränderungen bestehen in Vergrösserung der Zellen, manchmal auf das 9—10fache der normalen Dimensionen, wobei das Protoplasma eigenthümlich glasig und glänzend wird und ebenso der Kern bedeutend anschwillt. Diese Zellen lösen sich los und verschmelzen mit einander zu hyalinen Cylindern, welche besonders zahlreich in den absteigenden Schenkeln sich finden oder sie verfallen der fettigen Degeneration.

Eine ähnliche subacute oder chronische Intoxication hat noch Cornil[2]) zu erzeugen versucht und zwar auch bei einem Hunde

[1]) Untersuchungen über die Nieren. Dissertation Bern 1876.

[2]) Comptes rendues 1880. 536.

durch Eingabe von sehr kleinen, nicht tödtlichen Dosen von Cantharidin, die während 4 Wochen jeden 2.—3. Tag wiederholt wurden. Abgesehen von den Verdauungsstörungen (Diarrhoe und Erbrechen) fand Cornil im Harn rothe Blutkörper, Eiweiss und hyaline Cylinder, in den Nieren aber viel intensivere Veränderungen als Schachowa und zwar in den Glomeruli netzförmiges Exsudat mit einigen farblosen und rothen Blutkörperchen zwischen Gefässschlingen und Kapsel, das Kapselepithel geschwellt, die gewundenen Kanälchen erweitert, in ihrem Lumen einige farblose Blutkörper und grosse und kleine helle oder körnige kuglige Gebilde, oder netzförmiges Exsudat mit rothen Blutkörperchen, die Epithelien geschwellt, öfters in eine grosse transparente Blase umgewandelt, ferner längs der Arterien (arterioles glomerulaires) eine beträchtliche kleinzellige Infiltration.

Beide Forscher stehen also, wie wir sehen, in einem scharfen Gegensatz. Veränderungen an den Glomeruli und Stroma hat Schachowa überhaupt nicht gesehen und auch die Alterationen der Epithelien werden sehr verschieden geschildert. Worauf dieses beruht ist nicht mit voller Sicherheit zu sagen. Cornil giebt die Menge des angewendeten Cantharidins nicht an, so dass man also in dieser Hinsicht keinen Vergleich anstellen kann. Ein Theil der Widersprüche dürfte sich aber aus den verschiedenen Untersuchungsmethoden ergeben, denn Schachowa hat ihre Nieren nur nach Conservirung in einfach chromsaurem Ammoniak untersucht und wenn auch dieses von Heidenhain eingeführte Salz in dem Rufe steht, die Epithelien sehr gut zu erhalten, so gilt dieses weniger mit Rücksicht au Stroma und Gefässe. Vielleicht dass daher etwaige Veränderungen an den letzteren übersehen worden sind. Cornil dagegen scheint nur Osmiumsäure angewandt zu haben und hat bei dieser Methode in menschlichen Nieren Veränderungen gefunden, welche die anderen Conservirungsmittel nicht zeigen. Sind dieses etwa Kunstproducte, wie es Hortolès behauptet? Ich komme unten darauf zurück und will hier nur das hervorheben, dass jene von Schachowa beschriebene, von Cornil nicht erwähnte, colossale Vergrösserung gewisser Epithelien in der That vorkommt, wie ich mich an einer Niere, die von den Schachowa'schen Experimenten herrührt, überzeugen konnte.

Dem gegenüber stehen die Untersuchungen der acuten Cantharidinnephritis, d. h. jener Veränderungen, die nach Anwendung von grossen, in der Regel tödtlichen Dosen sich ausbilden. Die ausführlichsten Mittheilungen hierüber liegen von Cornil[1]) vor. Er hat nach dem Vorgange von Browicz 0,01 Cantharidin in Aether aceticus gelöst und subcutan injicirt. Er sieht die Nierenaffection als Theilerscheinung einer Erkrankung an, die sich in den verschiedensten Organen manifestirt; nach ihm wirkt das Cantharidin in erster Linie auf die Gefässwand, welche in Folge dessen den Gefässinhalt, Plasma, rothe und farblose Blutkörper austreten lässt, ja das Endothel soll sogar zu Grunde gehen. Erst nachher wirkt es auf die Epithelzellen der Schleimhäute und Drüsen ein; so findet er schon eine halbe Stunde nach Einführung des Cantharidins die kleinen Bronchien mit desquamirten Epithelien und farblosen Blutkörperchen gefüllt, das Gleiche in Trachea und Larynx, die Leberepithelien stellenweise mit weissen Blutkörperchen angefüllt und die Leberzellen fast alle mit 2 Kernen versehen. Die Veränderungen in den Nieren, auf deren genauere Einzelheiten wir noch mehrmals zu sprechen kommen werden, fasst er in folgenden Worten zusammen: la cantharidine détermine d'abord dans le rein, presque aussitôt après son introduction sous la peau une sortie des globules blancs et des globules rouges des vaisseaux glomérulaires, une impregnation et un gouflement des cellules de la capsule des glomérules et des tubes contournés par un liquide contenant des granulations hématique, peu de temps après se manifeste une inflammation des tubes droits et collecteurs caracterisée par une modification de la forme de leurs cellules et par la migration des leucocytes.

Schon vorher hatte Browicz[2]) eine vorläufige Mittheilung über diesen Gegenstand veröffentlicht. Da leider die ausführlichere Originalarbeit mir nicht vorliegt, so muss ich mich auf jene beschränken. Auch er fand Veränderungen an den Glomeruli, zuerst Vergrösserung derselben, später in ihrem Lumen feinkörnige und hyaline Massen (Paraglobulin?) ohne Kerne, die gleiche Masse auch in den Harnkanälchen als sogenannte Harn-

[1]) Comptes rendues 1880. 180.

[2]) Centralblatt für die medic. Wissenschaften. 1879. 145.

cylinder, das Epithel der letzteren geschwollen, ferner sowohl im Epithel und Lumen der Harnkanälchen wie im Stroma spärliche Lymphkörper.

Dunin fand, so viel ich aus einem kurzen Referate der Moskauer medicinischen Rundschau entnehmen kann, bei durch Cantharidin vergifteten Katzen ausschliesslich Coagulationsnekrose in den gewundenen Harnkanälchen.

Schon nach Abschluss der vorliegenden Arbeit erschien die Mittheilung von Aufrecht über Schrumpfniere nach Cantharidin (Centralblatt für die medic. Wissenschaften, 1882, 849). Für uns interessant ist seine Angabe, dass er bei acuter Intoxication folgende Veränderungen fand: das Kapselepithel geschwollen, den Glomerulus dadurch von der Wand abgedrängt, das Harnkanälchenepithel geschwollen, trüb, mit hellglänzenden Gebilden, bald in ihrer Basis, bald in ihrem oberen Theil, aus denen die Fibrincylinder hervorgehen; Schwellung der Epithel- und Capillarkerne der Glomeruli.

Diese, einander widersprechende Resultate der verschiedenen Forscher veranlassten auch mich eine Reihe von Vergiftungsexperimenten anzustellen und genauer die dabei stattfindenden Veränderungen der Epithelien zu studiren.

A. Veränderungen in der Niere.

Ich habe nur Kaninchen benutzt und mich auf das Studium der acuten Form bei tödtlichen Dosen beschränkt. Ich wandte ganz allgemein 0,01 g Cantharidin an, das in Aether aceticus gelöst subcutan injicirt wurde.

Bevor ich aber zur Beschreibung meiner Resultate schreite, muss ich einige Bemerkungen über das Verhalten des Epithels der gewundenen Harnkanälchen der normalen Kaninchenniere vorausschicken. Denn wenn man von der Idee ausgeht, dass das normale Epithel einen nach innen scharf abgegrenzten Belag darstelle und das Lumen völlig leer sei, so wird man sehr leicht Veränderungen in der Cantharidinniere finden. Die obige Auffassung passt aber entschieden nicht auf die Kaninchenniere. Hier finden sich im Lumen immer feinkörnige Massen in grösserer oder geringerer Menge und das Epithel selbst zeigt gar häufig keine gradlinige, sondern eine zackig-körnige freie Fläche. Es

sieht wie angefressen aus. Möglicherweise, dass es sich hier um Erscheinungen handelt, die grade im Momente des Absterbens der Zelle sich ausbilden. Jedenfalls aber sieht man dieses Verhalten fast gradezu constant, auch wenn man die Niere ganz frisch aus dem eben getödteten Thiere heraus in die Erhärtungsflüssigkeit legt, auch an den Oberflächen der Stücke, die sofort der Einwirkung der Flüssigkeit ausgesetzt waren; namentlich deutlich ist dieses Bild in Alkoholniere, doch auch in Cro_3.

In der Cantharidinniere finden wir sehr wesentliche Veränderungen, die sich wohl in ihren ersten Stadien, z. B. eine halbe Stunde nach der subcutanen Injection an das eben geschilderte Bild des normalen Zustandes anschliessen, aber doch immer schon einen höheren Grad des Angefressenseins der Zellen darstellen; in den späteren Stadien ist aber das Bild so hochgradig verändert, dass bei passender Conservirungsmethode die Verschiedenheit schon bei schwacher Vergrösserung auffällt. Die Veränderung betrifft vorzugsweise die Kanälchen der Rinde, gleichgültig ob Labyrinth oder Markstrahlen, ferner die aufsteigenden Schenkel der Grenzschicht und die Sammelröhren des Markes, also alle mit Ausnahme der absteigenden Schenkel, die ganz normal bleiben und zwar finden sich bei fast allen ganz die gleichen Veränderungen; nur die Sammelröhren des Markes besonders in der Nähe der Papille verhalten sich etwas verschieden. Was die ersteren Kanälchen, also sämmtliche mit Stäbchenepithel versehene, sowie die oberen Partien der Sammelröhren anlangt, so fällt an denselben schon bei schwacher Vergrösserung eine bedeutende Erweiterung des Lumens auf, während der Epithelbelag nur auf einen ganz schmalen Saum reducirt erscheint. Dabei enthält das Lumen locker liegende körnige Massen mit und ohne Kerne. In den höchsten Stadien zeigen fast alle Kanälchen der Rinde diese Veränderungen; in geringeren Graden oder vielmehr in den früheren Stadien findet man wenigstens in den Markstrahlen die schmäleren Kanälchen mit oft dreieckigem Querschnitt und dunklem Stäbchenepithel normal, es sind dies also die aufsteigenden Schenkel, die dann auch meist innerhalb der Grenzschicht noch unverändert sind. An allen anderen Kanälchen aber findet man bei starker Vergrösserung eine bedeutende Erniedrigung des Epithels, das in

Form eines schmalen, kaum 0,002—0,004 mm breiten Saumes von körnigem Protoplasma ohne jede Unterbrechung, ohne jede Andeutung von Zellgrenzen das Kanälchen auskleidet. Die innere Fläche desselben ist nur selten glatt, sondern meist etwas uneben, zackig, wie angefressen. Das Protoplasma erscheint bei den meisten Conservirungsmethoden, Cro_3, chromsaures Kali, Spiritus, Pikrinsäure, glänzend und körnig; bei Anwendung von einfach chromsaurem Ammoniak aber kann man wenigstens in den früheren Stadien (z. B. nach einer Stunde) an manchen Kanälchen des Labyrinthes noch die senkrechte Streifung erkennen, während andere dieselbe schon verloren haben und das Protoplasma mehr glänzend geworden ist. Kerne finden sich in diesem schmalen Protoplasmasaum nur in geringer Zahl, in manchen Kanälchen kann man an feinen Querschnitten keinen einzigen erkennen, an anderen finden sich 2—3 oder 4, jedenfalls viel weniger als normal. Es kann keine Frage sein, hier fehlt die ganze innere, ja die grössere Hälfte der Zelle, in der Regel sammt Kernen: der Rest hat seine specifische Structur verloren, in den Stäbchenepithelien ist die senkrechte Streifung geschwunden und an den Sammelröhren starke Trübung und Vermehrung des Lichtbrechungsvermögens eingetreten. Es handelt sich nicht etwa um Coagulationsnekrose im Sinne von Weigert, die Kerne haben nicht etwa ihre Imbibitionsfähigkeit für Farbstoffe verloren, denn die wenigen vorhandenen haben sich ausgezeichnet gefärbt und was aus den übrigen geworden ist, erkennt man aus dem Inhalt des Lumens und namentlich auch aus den früheren Stadien, der ganze fehlende Theil der Zellen hat sich einfach abgelöst und ist in das Lumen gefallen. Hier findet man feinkörnige Massen meist netzförmig angeordnet und Kerne, die letzteren mit geringen anhaftenden unregelmässig zackigen Resten von Protoplasma, oder sie sind vollständig frei, in Gruppen von 4—5, oft 10—15 zusammenliegend und das Lumen theilweise oder ganz ausfüllend. Wie es zu dieser Loslösung kommt, sieht man am besten in den früheren Stadien, z. B. schon nach ½ Stunde findet man eine beträchtliche Steigerung jener Bilder, die, wie oben erwähnt, in der normalen Niere sich finden, zackige Innenfläche und körniges Reticulum im Lumen. Die Ablösung des Protoplasmas ist an sehr vielen Stellen schon

so weit vorgeschritten, dass der Kern schon nicht mehr von demselben bedeckt wird, sondern mit der Innenfläche frei in's Lumen sieht; aber auch das zu den Seiten des Kernes befindliche Protoplasma verfällt der Auflösung und der Kern sieht nun fast vollständig frei in das Lumen hinein, nur mit der äusseren Fläche an dem noch restirenden Protoplasmasaum anliegend. Solche Bilder findet man in der normalen Niere nicht, sie sind entschieden als pathologisch aufzufassen. Sehr leicht können nun die Kerne sich vollständig loslösen und fallen dann in's Lumen; das Protoplasma löst sich also zuerst ab, daher sind die losgelösten Kerne in der Regel nur von wenig Protoplasmakörnchen umgeben. Man sieht nicht selten Querschnitte von Kanälchen, wo dies nur in der Hälfte erfolgt ist, und der restirende Protoplasmasaum hat nunmehr eine viel unebenere, zackigere Innenfläche als später, ja hie und da sieht man an derselben noch concave Ausbuchtungen, in welchen die Kerne gelegen waren. Das ist jedoch nicht die einzige Art der Loslösung der inneren Hälfte der Zellen. Manchmal löst sich dieselbe, Kern sammt zugehörigem Protoplasma in toto ab. Gerade in den früheren Stadien, $\frac{1}{2}$—1 Stunde nach der Intoxication, sieht man dies am besten, sowohl an Längs- wie Querschnitten der Kanälchen. Diese innere kernhaltige Hälfte liegt dann als scheinbar spindelförmige Zelle dem an dieser Stelle schmalen Protoplasmasaum des Epithels auf, deutlich durch einen schmalen Spalt von demselben getrennt, während dicht daneben die innere Zellhälfte noch den normalen Zusammenhang beibehalten hat. Gerade solche Stellen sind besonders geeignet sich von diesem Prozess zu überzeugen, denn man sieht deutlich, dass die spindelförmigen Zellen im gleichen Niveau mit den benachbarten Kernen sich finden, dass an der Stelle dieser Zellen ein Kern in dem Epithel sich finden müsste. Auch diese losgelösten Theile fallen in's Lumen und zerfallen dort wieder unter Zerbröckelung des Protoplasmas; wenigstens findet man in den späteren Stadien dieselben nur selten, abgesehen von den aufsteigenden Schenkeln, die, wie erwähnt, am spätesten ergriffen werden und daher auch, wenn das Thier gestorben ist, noch verhältnissmässig frühe Stadien darbieten. Aber auch die Reagentien beeinflussen diese Bilder; in Chromsäurepräparaten findet man die das Lumen aus-

füllenden Massen in höherem Maasse gleichmässig zerfallen, während nach chromsaurer Ammoniak- und Alkoholerhärtung häufiger die körnigen Massen um die vorhandenen Kerne zusammengeballt sind.

Die losgelösten Massen werden nun an Ort und Stelle im Lumen vorgefunden, oder finden sich in anderen Kanälchen, deren Epithelsaum noch relativ normal ist. Umwandlung derselben zu Cylindern habe ich nicht beobachtet.

Ganz anders schildert Cornil die Veränderungen der Epithelien. Schon nach 20 Minuten findet er in den Epithelien der Kanälchen granulations hématiques, nach 40 Minuten in ihrem Lumen einige farblose und rothe Blutkörper, nach 1—2 Stunden und später die Epithelien mit gelben Körnchen und Flüssigkeit angefüllt. Von den eben geschilderten Veränderungen erwähnt er nichts. Ich kann dies nur auf Rechnung der verschiedenen Untersuchungsmethoden setzen. Cornil hat, wie es scheint, nur Osmiumsäure angewandt. Ich habe mich sehr verschiedener Conservirungsflüssigkeiten bedient und mich überzeugt, dass nicht alle das obige Bild geben. Ich war nicht wenig überrascht, als ich in Nieren, die in gewöhnlichem Spiritus (von etwa 95 pCt.) erhärtet waren, ein fast völlig normales Bild fand, während Chromsäure zu 0,5 und 1,0 pCt., doppeltchromsaures Kali, einfach chromsaures Ammoniak, Pikrinsäure und das Kochen mehr oder weniger deutlich die obigen Veränderungen zeigten, am deutlichsten jedenfalls die Chromsäure; doch auch die übrigen Reagentien geben mindestens in den mittleren und höheren Stadien die gleichen Bilder.

Welches dieser Reagentien zeigt uns nun das Bild, wie es dem Verhalten während des Lebens entspricht? Schon die oben angeführte Thatsache, dass die losgelösten Kerne manchmal in grösseren Massen zusammengeschwemmt sind, was sich am Spirituspräparat nur durch auffallenden Kernreichthum solcher Stellen zu erkennen giebt, ist geeignet eine Entscheidung zu geben. Ich kam daher zu der Ansicht, dass der Spiritus durch zu starke Schrumpfung jenen Unterschied zwischen Inhalt des Lumens und restirendem Epithelsaum verwische und wandte deshalb allmähliche Erhärtung in zuerst 50procentigem, dann 75procentigem und zuletzt 95procentigem Spiritus an; in jeder

Mischung blieben die kleinen Nierenstückchen mehrere Tage liegen, und so gelang es mir auch Spirituspräparate zu erhalten, die vollständig den Nieren aus Chromsäure glichen. Aber auch an Nieren, die sofort in absolutem Alkohol gelegt waren, habe ich die oben beschriebenen Bilder erhalten, ebenso an Schnitten, die an der ganz frischen Niere mit dem Gefriermikrotom angefertigt waren.

Anders allerdings ist das Bild der Osmiumbehandlung, wenigstens an den Stellen, wo die Osmiumsäure stark und rasch eingewirkt hat, während an Stellen schwacher Einwirkung ganz das obige Bild sich wiederholt. An jenen Stellen aber ist in der Regel das Lumen von sternförmigen, ziemlich homogenen Massen eingenommen, deren Ausstrahlungen nach dem auch hier sehr dünnen Epithelsaum gehen und mit demselben grössere und kleinere runde Räume abgrenzen. Die letzteren sind entweder hell oder enthalten eine schwach lichtbrechende, homogene Substanz, welche sich bei Osmiumsäure ebenfalls etwas bräunt. Ich halte dies letztere Bild für den Effect der Einwirkung jenes Reagens, welches, wie es scheint, eine Gerinnung in den Inhaltsmassen der Harkanälchen veranlasst.

Hortolès[1]) führt die Veränderungen, die Cornil bei der acuten menschlichen Nephritis beobachtet hat, auf die Einwirkung dieses Reagens zurück, namentlich die grossen Blasen, die dabei in den Epithelien entstehen sollen und bei keiner anderen Präparationsmethode sichtbar sind. Was seine granulations hématiques anlangt, so habe ich niemals in den Epithelzellen selbst etwas gefunden, was auf Umwandlung von rothen Blutkörperchen zurückzuführen gewesen wäre. Hinsichtlich der weissen Blutkörperchen im Lumen muss ich bemerken, dass es immerhin möglich ist, dass von jenen Kernen und zellartigen Körpern im Lumen manche von aussen eingewandert wären, indess vermag ich Sicheres nicht auszusagen; die Zahl der Kerne in längeren Strecken der Harnkanälchen ist nicht der Art, dass man eine Vermehrung derselben annehmen müsste. Rothe Blutkörperchen fanden sich auch in den gewundenen Kanälchen, doch nicht sehr zahlreich, nur vereinzelt, so dass es wohl möglich ist, dass die-

[1]) Etude du processus histol. des nephrites. 1881. 153.

selben aus dem Glomerulus stammen, in welchem entschieden eine Hämorrhagie nachgewiesen werden kann.

In der Marksubstanz weichen die Sammelröhren im unteren Theil in ihrem Verhalten wesentlich von den oben beschriebenen Veränderungen ab. An ihnen findet nur einfache Desquamation statt, ohne dass irgend ein Saum von Protoplasma auf der bindegewebigen Wand zurückbleibt. Ihre Zellen eckig oder auch abgerundet, liegen locker im Lumen; daneben findet sich aber, wenn auch nicht constant, meist in der Nähe der Papille noch eine andere Zellform, nehmlich grosse, runde Zellen mit glänzendem Randcontour und ganz hellem Inneren, in dem sparsame Körnchen vertheilt sind. Ihr Durchmesser wechselt etwas und kann 0,02 mm erreichen; in den kleineren liegen die Körnchen im Inneren dichter; es scheint sich also um Zellen zu handeln, die durch Aufnahme einer wasserklaren, wohl wahrscheinlich flüssigen Substanz sich aufblähen, ihr Kern ist rund und färbt sich nur blass. Daneben finden sich dann die etwas körnigen Epithelien mannichfach verändert durch diese Zellen, welche sich zwischen sie eindrängen; sitzen die Epithelien noch der Wand auf, dann werden sie von den Seiten plattgedrückt, ihre Seitenflächen werden concav, ihr basaler Theil wird zu einer dünnen, der Wand entsprechend gekrümmten Fussplatte und auch ihr centrales Ende breitet sich in der Regel ziemlich stark aus; der Kern, der sich durch starken Glanz und dunklere Farbe leicht von jenen der runden Zellen unterscheidet, liegt entweder in der Fussplatte oder in dem angrenzenden Theil der senkrecht aufsitzenden biconcaven Platte, die in das Lumen des Kanälchens hineinreicht. Diese Zellen liegen in anderen Kanälchen locker im Lumen und sind dann von sehr wechselnder Form. Dass die Zellen mit den concaven Seitenflächen, der Fussplatte und dem dunklen Kern wirklich Epithelien sind, ergiebt sich sehr leicht aus ihrer Lagerung, die sie wenigstens in vielen Kanälchen noch haben. Was sind aber die runden Zellen? Man muss sie für eingewanderte farblose Blutkörper halten. Oder besitzen vielleicht die Sammelröhren auch in ihrem unteren Theil zwei Formen von Zellen, wie sie Schachowa für den oberen, in den Markstrahlen gelegenen Theil nachgewiesen hat, welche dann verschieden gegenüber Cantharidin sich verhalten

würden? Bis jetzt wissen wir darüber nichts. Cornil hat beide Zellformen umgekehrt gedeutet: die grossen runden Zellen, die bei sehr dichter Lagerung auch sich gegenseitig abplatten und eine polyedrische Form annehmen können, sieht er als die Epithelien an, die anderen mit concaven Facetten-Druckleisten, die, wie auch er sagt, besonders der Wand anliegen, hält er für eingewanderte farblose Blutkörper. Ich sehe für meine Deutung eben hauptsächlich die Thatsache als beweisend an, dass die einen der Wand anliegen und zu ihr dasselbe Verhalten darbieten wie die normalen Epithelien, dass ferner bei einem Vergleich derjenigen Abtheilungen, in denen nur eine Zellform sich findet mit diesen unteren Partien es ebenfalls sich mit Leichtigkeit ergiebt, dass die grossen kugeligen Zellen ursprünglich als neu auftretende eingewanderte Zellen anzusehen sind. In den Sammelröhren habe ich auch Cylinder beobachtet, wenigstens in einem Fall (2 Stunden nach der Intoxication) fanden sich hier wenn auch nur in wenigen Röhren blassglänzende Cylinder; das Epithel war verschwunden. An benachbarten Kanälchen fand sich Desquamation; das Epithel füllte das Lumen ganz aus und an manchen dieser noch aus deutlich gesonderten Zellen bestehenden cylindrischen Ausfüllungsmassen war eine glänzende und homogene Beschaffenheit auffallend, so dass es sehr nahe lag, jene wirklichen Cylinder auf eine Umwandlung der desquamirten Epithelien in loco zurückzuführen.

Was nun die Veränderungen in den Glomeruli anbetrifft, so sind dieselben ziemlich bedeutend und in dieser Hinsicht stimmen meine Untersuchungen wesentlich mit denen von Cornil überein. Derselbe fand schon nach 20 Minuten das Kapselepithel sammt seinen Kernen leicht geschwellt und zwischen denselben und den Gefässschlingen, wenigstens in vielen Glomeruli farblose Blutkörper, welche meist granulations hématiques einschlossen. Die gleichen Veränderungen finden sich denn auch in den späteren Stadien, nur dass die emigrirten farblosen Blutkörper allmählich sich vergrösserten, auch die Schwellung des Kapselepithels nahm zu, dessen Protoplasma in den höchsten Graden manchmal zerstört und verflüssigt war. Ich kann diesem im Wesentlichen nur zustimmen; die Hauptveränderung besteht in einer Auswanderung farbloser Blutkörper

aus den Glomeruli; in den mittleren und höheren Graden fallen diese Zellen schon bei schwacher Vergrösserung auf; sie umgreifen halbmondförmig den Gefässknäuel in Form eines schmalen oder breiten Saumes einer kernhaltigen körnigen Masse. Bei starker Vergrösserung erkennt man sofort, dass derselbe meist in Zellen zerfällt, die bald rundlich, bald eckig, von sehr verschiedener Form sind, wie es eben sein muss, wenn Zellen in einem engen Raum sich zusammenpressen. Ihr Kern ist rund oder oval, mit Kernkörperchen versehen, von etwas verschiedener Grösse, die kleineren bei Färbung dunkler, die grösseren blass, ihr Protoplasma sehr reichlich, so dass sie den doppelten Durchmesser eines weissen Blutkörperchens erreichen. Hie und da fehlt auch die Abgrenzung der ganzen Masse in einzelne Zellen, die locker liegenden Zellen sind zackig, wie angefressen, in Zerfall begriffen, selbst die Kerne können in grösseren Portionen dieser körnigen Masse fehlen. Dass diese Zellen weder vom Kapsel- noch vom Glomerulusepithel stammen scheint mir sicher. Das erstere lässt sich entschieden ausschliessen, denn Cornil ist vollständig im Recht, wenn er dasselbe etwas anschwellen und seine normale Anordnung beibehalten lässt. Grade die Anschwellung erleichtert ausserordentlich seine Erkennung; aber auch das Glomerulusepithel selbst ist nur leicht geschwellt, sonst aber durchaus normal und nirgends sieht man Bilder, die auf einen Zusammenhang jener Zellen mit den Glomerulusepithelien hindeuten, wie es doch sein müsste, wenn es sich um Desquamation dieser Elemente handelte. Auch führt Cornil an, dass die fraglichen Elemente in sehr frühen Stadien, 20 Minuten nach der Intoxication, kleiner sind und bezeichnet sie daher ohne Weiteres als farblose Blutkörper. Nicht immer aber lassen sich, wie erwähnt, Zellgrenzen in dem körnigen Inhalt des Glomerulus erkennen; manchmal bildet derselbe eine völlig gleichmässige, eigenthümlich glänzende, kernhaltige Masse, deren scheinbare Körnchen nur auf einen reticulären Bau mit meist sehr kleinen Maschen oder Vacuolen zurückzuführen sind. Auch rothe Blutkörper sind dieser Masse beigemischt, nicht constant und meist nur in geringer Zahl, doch kommt es auch vor, dass dieselben massenhaft sich finden, dass sie den Glomerulus fast auf die Hälfte comprimiren. Auch der Raum, den die körnigen Massen

und Zellen beanspruchen, wird wesentlich durch Compression des Glomerulus gewonnen. An den Glomeruluscapillaren selbst konnte ich keine Veränderungen erkennen; ihr Lumen enthält rothe Blutkörper, meist aber ist es leer; ihre Kerne sind klein, rund, homogen und dunkel (bei Färbung) und unterscheiden sich sehr leicht von den Epithelkernen. Es lassen sich also die Veränderungen der Glomeruli auf leichte Schwellung der Kapsel- und Glomerulusepithelien, auf Auswanderung farbloser und Austreten weniger rother Blutkörper zurückführen. Desquamation der Epithelien war nicht nachzuweisen, auch liessen sie sich nach eintägigem Liegen in Kal. bichrom. bei vorsichtigem Zerzupfen unter dem einfachen Mikroskop nicht leichter isoliren, als im normalen Zustande. Injection der Capillaren mit farbloser Gelatine ergab, dass sie vollständig durchgängig waren. Injection von 1procentiger Silberlösung färbte sie diffus braun, ohne dass Endothelzeichnung sichtbar wurde. Dagegen ergab die Kochmethode, dass im flüssigen Inhalte der Glomerulushöhle gerinnbares Albuminat sich fand; denn die körnigen Halbmonde wurden durch das Kochen ganz erheblich breiter.

Das Stroma zeigte keine Abweichungen vom Normalen, wenigstens konnte ich im Gegensatz zu Browicz nie irgend welche Kernvermehrung in demselben constatiren.

B. Veränderungen in der Harnblase.

Cornil schildert den Zustand der Harnblase in wenigen Worten folgendermaassen. Nachdem das Thier 15—20 Minuten nach der Intoxication bedeutende Menge Harn gelassen, bleibt von nun an die Blase contrahirt und enthält bei dem Tode nur wenige Tropfen trüben Harns mit Lymphkörper und sehr grosse runde oder längliche platte Zellen, in denen er 1 Stunde nach der Intoxication bis 10 Kerne fand.

Ich stimme dieser Schilderung im Wesentlichen bei. Die Harnsecretion ist in der Regel auf ein Minimum herabgesetzt, aber es kommt noch etwas offenbar cantharidinhaltiger Harn in die Blase, welcher hier eine Cystitis mit Desquamation und Aufblähung der Epithelien bedingt. In dem Harn finden sich kleine kugelige Zellen, die völlig den Eiterkörperchen gleichen, oder etwas grössere Zellen, die sich besonders durch eine grössere

Menge Protoplasma auszeichnen, während der Kern die früheren Dimensionen beibehält. Da das Protoplasma dabei zugleich heller wird, so handelt es sich hier wohl um denselben Prozess wie bei den Zellen, die in die Sammelröhren eingewandert sind, hauptsächlich um eine Aufnahme wasserklarer Flüssigkeit von Seiten des Protoplasmas, an der der Kern sich weniger betheiligt. Neben diesen Elementen findet sich eine andere Reihe von Zellen, von denen die meisten sich durch ihre planen oder auch concaven Facetten und ihrer bedeutenden Grösse sofort als desquamirte Epithelien kundgeben.

Die Untersuchung der Schleimhaut auf Durchschnitten der eingeschmolzenen Harnblase ergiebt denn auch, dass 1—2 Stunden nach der Intoxication die obersten Epithelien fehlen und die noch restirenden sehr stark in die Länge gezogen sind; später namentlich, wenn das Thier an der Intoxication gestorben ist, findet man das Epithel völlig defect: das bindegewebige Stratum der Schleimhaut ist frei. Die desquamirten Epithelien verändern sich nun ganz ähnlich wie die Eiterkörperchen: sie schwellen an und sehr häufig findet man in ihnen einen mucinhaltigen bei Essigsäure gerinnenden Inhalt. Es findet sich derselbe immer an der Peripherie der Zellen in Form eines glänzenden, völlig homogenen Saumes, der sich gegen das körnige Protoplasma in der Umgebung des Kernes nicht scharf absetzt, selten umgiebt diese mucinhaltige Schale das Protoplasma in gleichmässiger Dicke von allen Seiten, meist sind es halbkugelige oder halbmondförmige Vorbuchtungen, die zu 3 oder 4 der centralen kernhaltigen körnigen Protoplasmakugel aufsitzen. Glanz und völlig homogene Beschaffenheit lassen dieselben sofort in die Augen fallen. Durch Ac. werden sie, wie gesagt, intensiv trüb, während das körnige Protoplasma heller wird. Nicht immer enthalten diese gequollenen Epithelien solche schleimige Massen; andere scheinen auch nur wie die Eiterkörperchen eine wasserklare Flüssigkeit aufgenommen zu haben, sie sind heller als normal oder das körnige Protoplasma umgiebt als ein kugeliger, sehr excentrisch gelegener Ballen den Kern, während der übrige Theil der Zelle sehr hell ist und nur sehr sparsame Körnchen enthält. Die Grösse, welche diese Zellen erreichen können, ist sehr bedeutend; sie erreichen einen Durch-

messer von 0,1 mm, manche haben eine Länge von 0,12, eine Breite von 0,08 mm, während die Kerne nur bis 0,02 mm anschwellen. Man sieht manchmal auch mehrere, bis 4 Kerne in einer Zelle. Zellen mit 10 Kernen, wie Cornil, habe ich nicht gesehen. Auch muss man mit der Beurtheilung vielkerniger Zellen sehr vorsichtig sein, denn die obersten, etwas platten Zellen des Blasenepithels bedecken jede mehrere kleine Zellen der tieferen Lage, zwischen welchen sie Septen von Protoplasma in die Tiefe senden; die oberen Zellen haben also an ihrer unteren Fläche mehrere Nischen für die nächst darunter gelegenen Elemente. Löst sich nun eine solche grosse Zelle mit den umschlossenen tieferen in Zusammenhang ab, so kann sie leicht für eine vielkernige Zelle gehalten werden.

In der Schleimhaut selbst findet man die Gefässe stark mit Blut gefüllt, indess keine starke Zellinfiltration.

Zusammenfassung.

Fassen wir nunmehr die Resultate unserer Untersuchungen zusammen. Die Veränderungen erstrecken sich auf Glomeruli und Harnkanälchen. An ersteren haben wir die charakteristischen Erscheinungen einer Glomerulonephritis; während die Harnsecretion gehemmt wird, oder fast völlig sistirt, ergiesst sich hier ein albuminöses beim Kochen gerinnendes Exsudat, es treten farblose und einige rothe Blutkörper aus. Es ist dies aber der einzige Abschnitt des Gefässsystems der Niere, welcher eine intensive Alteration darbietet; denn in dem Stroma lässt sich nirgends mit Sicherheit eine Auswanderung farbloser Blutkörper constatiren; nur in dem Bezirke der Markpapillen waren in den Sammelröhren Zellen eingelagert, welche als eingewanderte farblose Blutkörper aufgefasst werden mussten. An die Veränderungen der Glomeruli schliessen sich die der Harnkanälchen an, die in sämmtlichen Kanälen der Rinde, in den Sammelröhren und aufsteigenden Schenkeln der Grenzschicht die gleichen sind: sie bestehen in Zerfall der inneren Hälfte der Epithelien, die entweder direct sich loslöst oder vorher einen körnigen Zerfall erleidet; viele Kerne gehen dabei ebenfalls verloren und gerathen in das Lumen; der peripherische Theil der Epithelien sammt dem Rest der Kerne bleibt als schmaler continuirlicher Belag

auf der Membrana propria sitzen. Von den genannten Kanälchen sind die aufsteigenden Schenkel die resistentesten, sie verändern sich erst später als die übrigen. Die Sammelröhren des Markes erleiden einfache epitheliale Desquamation; dies ist nach dem Glomerulus der zweite Abschnitt der Harnkanälchen, in dem ein Eindringen farbloser Blutkörper nachgewiesen werden kann. Fibrincylinder habe ich nur einmal und zwar im Mark beobachtet, wohl nur deshalb, weil der Tod zu früh eintrat; denn es durfte kaum einem Zweifel unterliegen, dass auch die in den Rindenkanälchen sich loslösenden körnigen kernhaltigen Protoplasmamassen später sich in Cylinder umgewandelt hätten.

Welche theoretische Auffassung lassen nun diese Thatsachen zu? in welchem Causalnexus stehen sie zu einander und zu der Ausscheidung des Catharidins in den Nieren? Wo findet diese Ausscheidung statt? Wir müssen zu diesem Zweck die einzelnen Erscheinungen gesondert betrachten. Worauf beruht die Hemmung und schliesslich völlige Aufhebung der Harnsecretion? Grade diese Frage ist die dunkelste und findet in den anatomischen Veränderungen keine genügende Erklärung, wenigstens wenn die Secretion des Wassers durch die Glomeruli erfolgt. Und für diesen Ort der Ausscheidung sprechen doch auch grade die pathologischen Beobachtungen. Seit Langhans wieder die Aufmerksamkeit auf die Glomeruli und namentlich die Ausfüllung ihrer Capillaren mit kernreichem Protoplasma und andere Veränderungen der Glomeruli gelenkt hat, ist es geglückt, in anatomischen Veränderungen der letzteren und besonders grade in der angeführten Alteration die anatomische Grundlage für viele Fälle von Verminderung und völliger Hemmung der Harnsecretion zu erkennen. Indessen grade solche Veränderungen fehlen hier; die Capillaren sind für Injectionsmasse durchgängig und ihre Wand und die sie bedeckenden Epithelien anatomisch intact. Und auch eine Hemmung des Abflusses kann nicht in Frage kommen, da die Ausfüllungsmassen der Harnkanälchen zu wenig compact sind, um das Lumen dauernd zu verstopfen. Man muss also hier zu reinen functionellen Störungen der Circulation, Verminderung des Blutdruckes oder der Geschwindigkeit des Blutstroms seine Zuflucht nehmen, oder vielleicht zu Störungen des Glomerulusepithels. Was man auch davon wählen mag, im-

merhin ist die Thatsache von grösstem Interesse, dass in gewissen Fällen von fast völliger Anurie die sonst dabei derselben zu Grunde liegenden anatomischen Veränderungen fehlen können.

Nicht ohne Interesse ist ferner der Erguss eines albuminösen Exsudats in die Höhle des Glomerulus bei hochgradiger Hemmung der Wassersecretion. Hier wird man diese abnorme Beimengung zu der geringen Menge des transsudirten Wassers in gleicher Weise wie an anderen Oertlichkeiten auf die entzündliche Störung der Gefässwände zurückführen dürfen. Aber dabei lässt sich an diesen nicht jene anatomische Veränderung nachweisen, welche Arnold als charakteristisch für die entzündeten Gefässe ansieht. Von Kittleisten sieht man hier ebenso wenig etwas wie im normalen Zustand. Und doch erfolgt auch eine Auswanderung farbloser Blutkörper, denn dass die letzteren aus den Glomeruluscapillaren stammen, darüber dürfte kaum ein Zweifel sein. Man könnte höchstens noch daran denken, sie aus den Gefässen der Glomeruluskapsel herzuleiten; allein dann müsste doch hie und da auch in der letzteren selbst und ihrer Umgebung eine Zellinfiltration zu finden sein. An den Epithelien der Glomeruluscapillaren lassen sich dabei noch keine Veränderungen nachweisen; doch dürften wohl auch hier bei längerer Dauer Lockerung des Zusammenhanges und Desquamation eintreten.

Die Veränderungen in den Harnkanälchen beruhen auf der Einwirkung des Cantharidins auf die Epithelien. Aber wie erfolgt diese Einwirkung? wird das Cantharidin durch dieselben ausgeschieden und wirkt es bei seinem Durchgang durch die Zellen zerstörend auf sie ein? oder erfolgt die Ausscheidung durch die Glomeruli und wirkt es vom Lumen aus auf die Epithelien ein? In den früheren Arbeiten ist diese Frage kaum erörtert. Schachowa nimmt an, dass die Zellen das Cantharidin ausscheiden und dadurch verändert werden; allein die andere Hypothese konnte sie nicht ausschliessen. Und ich glaube, dass ein Umstand mit Entschiedenheit darauf hinweist, dass das Cantharidin wenigstens zum Theil in den Glomeruli secernirt wird. Man darf auf seine Anwesenheit in der Höhle derselben aus den Veränderungen schliessen, welche daselbst die ausgewanderten farblosen Blutkörper erleiden; die eigenthümlich sehr

hochgradige Aufblähung derselben, die bei der menschlichen Niere bei analogen Prozessen fehlt, geht vollständig parallel demjenigen, was wir an den farblosen Blutkörperchen in den Sammelröhren der Markpapillen, an den in der Blase befindlichen und den desquamirten Epithelien der letzteren sehen. Wir müssen sie als directe Folge der Einwirkung des Cantharidins auf diese Zellen ansehen. Damit haben wir den einzigen Anhaltspunkt gewonnen, den die vorliegenden Untersuchungen nach dieser Richtung hin darbieten. Alles Uebrige ist in Dunkel gehüllt. Denn wenn auch die Veränderungen an den Epithelien der gewundenen Kanälchen, aufsteigenden Schenkeln u. s. w. nicht in Desquamation und Aufblähung bestehen, kann dies nicht auf Verschiedenheit derselben in dem physiologischen Verhalten zurückgeführt werden? Die Thatsache, dass sämmtliche Harnkanälchen mit Ausnahme der absteigenden Schenkel afficirt werden, dürfte zwar den jetzt geltenden Anschauungen wenig entsprechen, welche den verschiedenen Abtheilungen der Harnkanälchen je nach der Form ihres Epithels eine verschiedene Function zuzuschreiben geneigt sind; man könnte aber hier annehmen, dass bei der sehr intensiven Intoxication die einzelnen Abtheilungen sehr rasch vicariirend für einander eintreten.

Man sieht hieraus, dass noch viele Fragen zu erledigen sind.

Will man alle Veränderungen auf eine einheitliche Anschauung zurückführen, so muss man, wie mir scheint, von den Glomeruli ausgehen. Die Veränderungen derselben sind zeitlich jedenfalls das erste, der Austritt farbloser Blutkörper, sowie die Exsudation albuminhaltiger Flüssigkeit sind schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde vollständig ausgesprochen und erleiden dann kaum noch eine erhebliche Steigerung. Hier ist die Ursache für die Hemmung der Harnsecretion zu suchen, hier wird Cantharidin ausgeschieden. Die Harnkanälchen verändern sich erst später und erreichen nach 2—3 Stunden hohe Grade der Veränderungen und diese können alle ohne Zwang auf die Einwirkung des in ihrem Lumen vorbeifliessenden Cantharidins zurückgeführt werden. Sie können also ganz auf gleiche Stufe mit den Veränderungen in der Harnblase gestellt werden.

Da in der ausgebildeten Form der Cantharidinintoxication die Veränderungen an den Epithelien der Harnkanälchen so

hochgradige sind und vor denen an den Glomeruli in den Vordergrund treten, schien es mir interessant zu erfahren wie in einer Cantharidinniere die Ausscheidung des indigoschwefelsauren Natrons vor sich geht; nach Heidenhain sind bekanntlich in der normalen Niere die gewundenen Kanälchen und die aufsteigenden Schenkel die Stätte der Ausscheidung dieses Salzes. Die Versuche stellte ich in der Weise an, dass ich den Kaninchen die gewöhnliche Dosis von Cantharidin 0,01 subcutan injicirte und ihnen nach 20 Minuten, ½—1—2 Stunden 12—15 ccm indigoschwefelsauren Natrons in die Vena jugularis injicirte. 8- 10 Minuten nach der Einspritzung wurde das Thier getödtet und die Niere mit absolutem Alkohol ausgespritzt oder in kleinen Stücken in absoluten Alkohol gelegt.

Bei der Infusion nach 20 Minuten war die Blase contrahirt und harnfrei. Die Niere ziemlich blau und zeigte auf dem Durchschnitt Färbung nur in der Rinde. Grenzschicht und Mark hatten normale Farbe. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte diesen Befund, indem der Farbstoff sich wirklich nur in den gewundenen Kanälchen der Rinde nachweisen liess, entweder in den Epithelien selbst, oder im Lumen der Kanälchen. Jedoch war hier das Bild viel weniger ausgesprochen, d. h. die Färbung weniger intensiv, als es bei der normalen Niere der Fall ist.

Nach ½ Stunde enthielt die Blase geringe Mengen bläulichen Harns, dem entsprechend zeigte auch der Durchschnitt durch diese Niere ausser mehr oder weniger starker Färbung der Rinde noch eine leichte blaue Färbung der Grenzschicht und Marksubstanz.

Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte man den Farbstoff nicht nur in den Epithelien der gewundenen Kanälchen, sondern auch im Lumen der Henle'schen Schleifen constatiren. Ausserdem aber waren hier auch die Glomeruli entweder diffus blass gefärbt oder enthielten den Farbstoff in Form von Körnchen; meist zwischen den Schlingen, hie und da auch zwischen Kapsel und Gefässknäuel. Die 1stündige Niere zeigte das gleiche Bild wie die ½stündige, es beschränkte sich hier die Farbstoffausscheidung ausschliesslich auf die Rinde.

In beiden Nieren ist die Färbung weniger ausgesprochen als in der Niere von 20 Minuten d. h. hier ist eine grössere Anzahl von Kanälchen schwach diffus gefärbt.

Was die 2stündige Niere anbetrifft, so sah ich hier nur in der äusseren Schicht der Rinde eine ganz blasse diffuse Färbung.

Diese Versuche beweisen, dass je mehr Zeit nach der Cantharidinvergiftung bis zur Infusion mit indigoschwefelsaurem Natron verflossen ist, desto weniger dieser Farbstoff durch die Epithelien der gewundenen Kanälchen ausgeschieden wird.

Es besteht also unzweifelhaft ein Parallelismus zwischen dem Grade der mikroskopisch sichtbaren Veränderungen der Epithelien der gewundenen Kanälchen und der Ausscheidungsfähigkeit derselben.

Einige Versuche mit Tauben, bei denen eine Retention von Harnsäure zu erwarten war, blieben erfolglos, vielleicht wegen des zu raschen Eintritts des Todes oder anderweitiger Störungen des Stoffwechsels.

Die Unterschiede der Cantharidin- gegenüber der CrO_3-Intoxication berühre ich nur in wenigen Worten. Bei beiden Formen finden sich Veränderungen an den Glomeruli und Harnkanälchen. Auch Kabiersky erwähnt an ersteren Auswanderung farbloser Blutkörper, sowie Blutkörper in der Kapsel, so dass die Knäuel davon wie überzogen erscheinen. Aber es scheint dieselbe erst in den späteren Stadien aufzutreten. Die Veränderungen in den Harnkanälchen treten hier in den Vordergrund. Auch hier werden zuerst die gewundenen Kanälchen, erst später und in geringerem Grade die aufsteigenden Schenkel in Mitleidenschaft gezogen. Aber die Epithelien werden in toto nekrotisch und zu Cylindern umgewandelt, während bei Cantharidin eine Zerbröckelung und Zerfall derselben vom Lumen aus stattfindet und ein peripherischer kernhaltiger Saum übrig bleibt. Jene Intoxication spricht daher viel mehr dafür, dass die schädliche Substanz durch die Epithelien ausgeschieden wird und dieselben bei ihrem Durchgang zum Absterben bringt. Bei Cantharidin dagegen scheint dieselbe im Lumen der Harnkanälchen sich zu finden, und von hier aus auf die Epithelien einzuwirken.

(Separatabdruck aus Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. Vierundneunzigster Band. 1883.)
Druck und Verlag von G. Reimer in Berlin.